

ENGLISH ABSTRACT FOR SU1238732

1 / 1 WPAT - The Thomson Corp.
Derwent Accession : 1983-56711K [24]
CPI Accession : C1983-055068
Title : Alpha-2 antagonist compsn. contg. 3-benzazepine cpd. esp. for reducing intra-ocular pressure and blood pressure
Derwent Class : B02
Patent Assignee : (SMIK) SMITHKLINE BECKMAN CORP
Inventor : DEMARINIS RM; HIEBLE JP; MATTHEWS WD
Nbr of Patents : 19
Nbr of Countries : 27
Patent Number : EP--80779 A 19830608 DW1983-24 Eng 29p *
AP: 1982EP-0201507 19821129
JP58092616 A 19830602 DW1983-28 Jpn
AP: 1982JP-0201817 19821116
AU8290172 A 19820602 DW1983-29 Eng
AP: 1982AU-0090172 19821104
NO8203990 A 19830620 DW1983-31 Nor
AP: 1982NO-0003990 19821126
FI8203715 A 19830729 DW1983-36 Fin
AP: 1982FI-0003715 19821101
DK8204931 A 19830801 DW1983-37 Dan
AP: 1982DK-0004931 19821105
HUT027615 T 19831028 DW1983-49 Hun
PT--75838 A 19831207 DW1984-02 Por
AP: 1982PT-0075838 19821112
ZA8207887 A 19831018 DW1984-05 Eng
AP: 1982ZA-0007887 19821028
DD-205896 A 19840111 DW1984-19 Ger
AP: 1982DD-0245313 19821129
US4465677 A 19840814 DW1984-35 Eng
AP: 1982US-0398015 19820714
CS8208075 A 19840717 DW1984-40 Cze
ES8405769 A 19841001 DW1984-49 Spa
AP: 1982ES-0517697 19821126
RO--85262 A 19841030 DW1985-18 Rum
AP: 1982RO-0109135 19821125
EP--80779 B 19860716 DW1986-29 Eng
AP: 1982EP-0201507 19821129

DE3272044 G 19860821 DW1986-35 Ger

CA1214165 A 19861118 DW1986-51 Eng
AP: 1982CA-0414027 19821022

SU1238732 A 19860615 DW1987-05 Rus
AP: 1982SU-3513948 19821125

IL--67092 A 19870916 DW1987-47 Eng.
AP: 1982IL-0067092 19821027

Priority Number :
1982EP-0305361 19821008; 1981US-0325249 19811127; 1982US-0398015 19820714

Intl Patent Class :
C07D-223/16; A61K-031/33; A61K-031/55; A61P-025/02; A61P-027/02;
A61P-027/06; A61P-009/12; C07D-233/00; C07D-233/16; C07D-223/00;
A61K-000/00; A61P-025/00; A61P-027/00; A61P-009/00; C07C-000/00;
C07D-000/00

Advanced IPC (V8) :
C07D-223/16 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/33 [2006-01 A - I R - -];
A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A - I R - -];
A61P-025/02 [2006-01 A L I R - -]; A61P-027/02 [2006-01 A L I R - -];
A61P-027/06 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/12 [2006-01 A L I R - -];
C07D-223/16 [2006-01 A - I R - -]; C07D-233/00 [2006-01 A - I R - -];
C07D-233/16 [2006-01 A - I R - -]

Core IPC (V8) :
C07D-223/00 [2006 C F I R - -]; A61K-000/00 [2006 S - I R - -];
A61K-031/33 [2006 C - I R - -]; A61K-031/55 [2006 C L I R - -];
A61K-031/55 [2006 C - I R - -]; A61P-025/00 [2006 C L I R - -];
A61P-027/00 [2006 C L I R - -]; A61P-009/00 [2006 C L I R - -];
C07C-000/00 [2006 S - I R - -]; C07D-000/00 [2006 S - I R - -];
C07D-223/00 [2006 C - I R - -]; C07D-233/00 [2006 C - I R - -]

US Patent Class :
514213000 540594000

Designated States :
EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract :
EP--80779 A
An alpha-2 antagonist compsn. comprises a carrier and a 3-benzazepine cpd. of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addn. salt. (R is 1-3C alkyl or allyl. X is halo). Most pref. (I) is 6-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1H-benzazepine (Ia) used as its hydrochloride salt. Esp. (I) are used to reduce intraocular pressure (treatment of glaucoma); as cardiovascular agents (treatment of congestive heart failure, angina pectoris and thrombosis) and as antihypertensives. They have no direct effect on pupil size and no effect on heart rate or blood pressure in normotensive subjects.

Manual Codes :
CPI: B06-D04 B12-E01 B12-F01 B12-F02 B12-F05 B12-H02 B12-L04

Update Basic :
1983-24

Update Equiv. :
1983-28; 1983-29; 1983-31; 1983-36; 1983-37; 1983-49; 1984-02; 1984-05;
1984-19; 1984-35; 1984-40; 1984-49; 1985-18; 1986-29; 1986-35; 1986-51;
1987-05; 1987-47



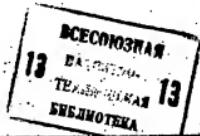
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

SU 1238732 A3

СБ 4 С 07 Д 223/16

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



(21) 3513948/23-04

(22) 25.11.82

(31) 325249

(32) 27.11.81

(33) US

(46) 15.06.86. Бюл. № 22

(71) Синклайн Бекмэн Корпорейшн (US)

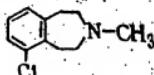
(72) Роберт Майкл Демаринис, Джекоб Пол Хабл и Бильям Дэвид Мэтьюс (US)

(53) 547.891.2.07(088.8)

(56) Патент США № 3752892,
кл. 424-244, 1973.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 6-ХЛОР-3-МЕТИЛ-
-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРО-1Н-3-БЕНЗАЗЕПИНА
ИЛИ ЕГО ГИДРОХЛОРИДА

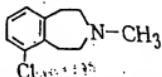
(57) Способ получения 6-хлор-3-ме-
тил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазе-
пина формулы



или его гидрохлорида, отличающи-
йся тем, что 2-хлор-N-(2-хлор-
этил)-1-метилбензолстанин подверга-
ют циклизации в расплаве хлористого
аммония и хлористого аммония при
175°C с последующим выделением целе-
вого продукта в свободном виде или в
виде гидрохлорида.

SU 1238732 A3

Изобретение относится к получению нового соединения, а именно 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепина формулы



или его гидрохлорида, обладающих антигипертензивным действием.

Цель изобретения - разработка на основе известного метода способа получения новых соединений, обладающих ценных фармакологических свойствами.

П ф и м е р. Смесь 125 г (0,73 моль) 0-хлорфенилуксусной кислоты, 155 г (1,3 моль) тиокарбоната и 2-3 капли диметилформамида в 1500 мл толуола перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Толуол выпаривают при понижении давления до получения масла, которое растворяют в 200 мл метиленхлорида. Этот продукт по каплям добавляют в раствор 165 г (2,2 моль) N-метиламиноэтанола в 1 л метиленхлорида: После завершения добавления раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический раствор промывают водой, разбавленной соляной кислотой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают до получения 2-хлор-N-(2-оксизтил)-N-метиленбензолацетамида в виде твердого кристаллического вещества с т. пл. 77°C.

К 400 мл 1 M раствора борана в тетрагидрофуране по каплям добавляют раствор 43 г вытеснутого амида в 350 мл тетрагидрофурана со скоростью, достаточной для поддержания медленного кипения с обратным холодильником. После завершения добавления раствор кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, охлаждают в ледяной бане и тщательно обрабатывают разбавленной соляной кислотой для разложения избытка борана. Основную часть раствора удаляют в вакууме и остаток нагревают на поваровой бане в течение 1 ч. Полученную смесь разбавляют 300 мл воды и экстрагируют эфиром. Водный слой подщелачивают, добавляя 40%-ную гидроокись натрия и экстрагируют эфиром. Обединенные щелочные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым

натрием, сушат и выпаривают до получения 2-[(2-хлорфенил)]этил(метиламино)этанола.

Суспензию 36 г (0,173 моль) пятихлористого фосфора в 300 мл метиленхлорида обрабатывают по каплям раствором 37 г (0,173 моль) 2-(2-хлорфенил) этил(метиламино)этанола в 150 мл метиленхлорида. После завершения добавления полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, выпаривают досуху и разделяют между разбавленной соляной кислотой и эфиром. Водный слой, подщелачивают, добавляют 10%-ную гидроокись натрия и тщательно экстрагируют эфиром. Эфирные экстракты промывают водой и насыщенным раствором хлористого натрия, сушат над сульфатом магния и фильтруют. В результате добавления насыщенного раствора эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который выделяют фильтрованием, промывают эфиром и сушат до получения 2-хлор-N-(2-хлорэтил)-1-метиленбензолэтанамингидрохлорида с т. пл. 110°C.

К смеси 41,5 г (0,155 моль) вышеуказанного хлорэтанамингидрохлорида и 6,26 г (0,117 моль) аммонийхлорида добавляют 41 г безводного хлористого алюминия. Реакционная смесь становится гомогенной, расплывается и выделяет тепло. Смесь помешают в масляную баню, которую нагревают до 175°C и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют дополнительное количество (20 г) хлористого алюминия и полученную смесь нагревают еще 30 мин. Добавляют окончательную порцию (41 г) хлористого алюминия и реакционную смесь нагревают 20 ч. Охлаждают ее до 140°C и выливают в 3 л ледяной воды, содержащей 300 мл концентрированной соляной кислоты, и перемешивают в течение 15 мин. 60 г натрийкалийтетратата добавляют перемешивают до получения раствора. Его подщелачивают 40%-ной гидроокисью натрия, дважды экстрагируют эфиром и объединенные экстракты промывают водой и насыщенным хлористым натрием, высушивают и уменьшают объем наполовину. После добавления раствора насыщенного эфирного хлористого водорода получают твердый осадок, который собирают, промывают эфиром и высушивают до получения белого твердого продукта.

После кристаллизации из смеси метанол - этилацетат получают 6-хлор-3-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1Н-3-бензазепин-гидрохлорид с т. пл. 268-170°С.

Антигипертензивная активность полученного соединения продемонстрирована *in vivo* следующим образом.

Самцов крыс (весом 300-450 г) анестезировали бреинталом натрия, в бедренную вену и артерию вводили канюли. Канюли вводили подкожно для того, чтобы они находились в спинно-крестцовой области с каждой стороны, и закрепляли на месте деревянными зажимами. Этим крысы давали возможность прийти в сознание после того, как их помешали в небольшую клетку для животных. Артериальную канюлю соединяли с датчиком для постоянной записи кровяного давления и сердечных сокращений. Препаратор вводили либо орально через gavage или внутривенно через канюль в бедренную вену со скоростью 0,06 мл/мин.

Описанный тест проводят как на крысах с нормальным, так и с повышенным давлением. ДОСА-солью гипертензивных крыс подготавливают из самцов крыс. Крыс в возрасте приблизительно шесть недель слегка анестезировали эфиром. И подкожно имплантировали 25 мг таблетки деоксикортикостеронацетата в левую спинно-крестцовую область. Спустя шесть дней вто-

рую таблетку имплантировали в правую спинно-крестцовую область. Крыс держали на нормальном лабораторном рационе, однако вместо воды давали пить 1%-ный солевой раствор. Крысы держивали на солевой питьевой воде в течение 22-24 дней.

В табл. 1 приведены результаты воздействия 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление после внутривенного введения как нормотензивным так и гипертензивным крысам.

Данные табл. 1 показывают, что хотя 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепин оказывает незначительное воздействие на диастолическое кровяное давление у нормотензивных крыс, он приводит к заметному снижению диастолического кровяного давления как у ДОСА-солью гипертензивных, так и спонтанно гипертензивных крыс. Кроме того, сравнение 0,5 и 1,0 мг/кг доз показывает, что антигипертензивное действие связано с дозой.

Действие орального введения 6-хлор-2,3,4,5-тетрагидро-3-метил-1Н-3-бензазепина на кровяное давление у ДОСА-солью гипертензивных крыс также было определено.

В табл. 2 приведены результаты этого теста.

Т а б л и ц а 1

Тип крыс	Диастолическое кровяное давление, мм рт. ст.		
	До введения препарата	Снижение КД при введении внутривенно препарата, мг/кг	
Нормотензивные (контроль) (Sprague-Danvley) n=4	95+7	6+2	13+1
Гипертензивные Doca-Salt (n=4)	135+5	27+3	33+4
Нормотензивные (контроль) (Wistas-Kyoto n=4)	115+3	7+3	10+2
Спонтанно гипертензивные (n=7)	167+3	33+7	46+2

П р и м е ч а н и е. п - количество крыс.

-Т а б л и ц а 2-

Доза (орально), мг/кг	Среднее артериальное давление, мм рт. ст.		Снижение КД, мм рт. ст.
	До введения препарата	После вве- дения пре- парата	
2	148±11	131±2	17±3
5	160±7	127±5	35±4
10	167±8	99±4	68±8

Составитель И. Бочарова

Редактор Н. Киштулинец

Техред И. Верес

Корректор М. Пожо

Заказ 3311/61

Тираж 379

Подписано

ВНИИПП Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4

ENGLISH ABSTRACT FOR SU1238732

1 / 1 WPAT - The Thomson Corp.
Derwent Accession : 1983-56711K [24]
CPI Accession : C1983-055068
Title : Alpha-2 antagonist compsn. contg. 3-benzazepine cpd. esp. for reducing intra-ocular pressure and blood pressure
Derwent Class : B02
Patent Assignee : (SMIK) SMITHKLINE BECKMAN CORP
Inventor : DEMARINIS RM; HIEBLE JP; MATTHEWS WD
Nbr of Patents : 19
Nbr of Countries : 27
Patent Number : EP--80779 A 19830608 DW1983-24 Eng 29p *
AP: 1982EP-0201507 19821129
JP58092616 A 19830602 DW1983-28 Jpn
AP: 1982JP-0201817 19821116
AU8290172 A 19820602 DW1983-29 Eng
AP: 1982AU-0090172 19821104
NO8203990 A 19830620 DW1983-31 Nor
AP: 1982NO-0003990 19821126
FI8203715 A 19830729 DW1983-36 Fin
AP: 1982FI-0003715 19821101
DK8204931 A 19830801 DW1983-37 Dan
AP: 1982DK-0004931 19821105
HUT027615 T 19831028 DW1983-49 Hun
PT--75838 A 19831207 DW1984-02 Por
AP: 1982PT-0075838 19821112
ZA8207887 A 19831018 DW1984-05 Eng
AP: 1982ZA-0007887 19821028
DD-205896 A 19840111 DW1984-19 Ger
AP: 1982DD-0245313 19821129
US4465677 A 19840814 DW1984-35 Eng
AP: 1982US-0398015 19820714
CS8208075 A 19840717 DW1984-40 Cze
ES8405769 A 19841001 DW1984-49 Spa
AP: 1982ES-0517697 19821126
RO--85262 A 19841030 DW1985-18 Rum
AP: 1982RO-0109135 19821125
EP--80779 B 19860716 DW1986-29 Eng
AP: 1982EP-0201507 19821129

DE3272044 G 19860821 DW1986-35 Ger

CA1214165 A 19861118 DW1986-51 Eng
AP: 1982CA-0414027 19821022

SU1238732 A 19860615 DW1987-05 Rus
AP: 1982SU-3513948 19821125

IL--67092 A 19870916 DW1987-47 Eng.
AP: 1982IL-0067092 19821027

Priority Number :
1982EP-0305361 19821008; 1981US-0325249 19811127; 1982US-0398015 19820714

Intl Patent Class :
C07D-223/16; A61K-031/33; A61K-031/55; A61P-025/02; A61P-027/02;
A61P-027/06; A61P-009/12; C07D-233/00; C07D-233/16; C07D-223/00;
A61K-000/00; A61P-025/00; A61P-027/00; A61P-009/00; C07C-000/00;
C07D-000/00

Advanced IPC (V8) :
C07D-223/16 [2006-01 A F I R - -]; A61K-031/33 [2006-01 A - I R - -];
A61K-031/55 [2006-01 A L I R - -]; A61K-031/55 [2006-01 A - I R - -];
A61P-025/02 [2006-01 A L I R - -]; A61P-027/02 [2006-01 A L I R - -];
A61P-027/06 [2006-01 A L I R - -]; A61P-009/12 [2006-01 A L I R - -];
C07D-223/16 [2006-01 A - I R - -]; C07D-233/00 [2006-01 A - I R - -];
C07D-233/16 [2006-01 A - I R - -]

Core IPC (V8) :
C07D-223/00 [2006 C F I R - -]; A61K-000/00 [2006 S - I R - -];
A61K-031/33 [2006 C - I R - -]; A61K-031/55 [2006 C L I R - -];
A61K-031/55 [2006 C - I R - -]; A61P-025/00 [2006 C L I R - -];
A61P-027/00 [2006 C L I R - -]; A61P-009/00 [2006 C L I R - -];
C07C-000/00 [2006 S - I R - -]; C07D-000/00 [2006 S - I R - -];
C07D-223/00 [2006 C - I R - -]; C07D-233/00 [2006 C - I R - -]

US Patent Class :
514213000 540594000

Designated States :
EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

EP--80779

Regional States: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract :
EP--80779 A
An alpha-2 antagonist compsn. comprises a carrier and a 3-benzazepine cpd. of formula (I) or its pharmaceutically acceptable acid addn. salt. (R is 1-3C alkyl or allyl. X is halo). Most pref. (I) is 6-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-3-methyl-1H-benzazepine (Ia) used as its hydrochloride salt. Esp. (I) are used to reduce intraocular pressure (treatment of glaucoma); as cardiovascular agents (treatment of congestive heart failure, angina pectoris and thrombosis) and as antihypertensives. They have no direct effect on pupil size and no effect on heart rate or blood pressure in normotensive subjects.

Manual Codes :
CPI: B06-D04 B12-E01 B12-F01 B12-F02 B12-F05 B12-H02 B12-L04

Update Basic :
1983-24

Update Equiv. :
1983-28; 1983-29; 1983-31; 1983-36; 1983-37; 1983-49; 1984-02; 1984-05;
1984-19; 1984-35; 1984-40; 1984-49; 1985-18; 1986-29; 1986-35; 1986-51;
1987-05; 1987-47